

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-89687

(P2003-89687A)

(43) 公開日 平成15年3月28日 (2003.3.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 213/75		C 0 7 D 213/75	4 C 0 5 5
A 6 1 P 35/04		A 6 1 P 35/04	4 H 0 0 6
C 0 7 C 69/76		C 0 7 C 69/76	Z
// A 6 1 P 1/16		A 6 1 P 1/16	
3/10		3/10	

審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-188820 (P2002-188820)

(22) 出願日 平成14年6月28日 (2002.6.28)

(31) 優先権主張番号 特願2001-201686 (P2001-201686)

(32) 優先日 平成13年7月3日 (2001.7.3)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 大谷 章雄

埼玉県川口市並木1丁目6-35-519

(72) 発明者 大菊 剛

埼玉県川口市栄町2丁目1-25-401

(72) 発明者 山田 泰弘

東京都中野区上高田2丁目40-19-401

(74) 代理人 100115473

弁理士 石津 義則

最終頁に続く

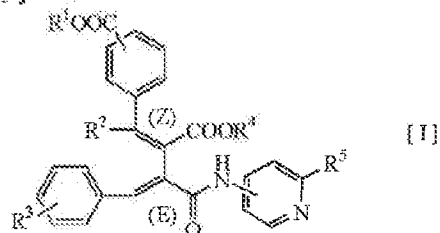
(54) 【発明の名称】 新規ブタジエン誘導体、その製法およびその合成中間体

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、優れた P A I - 1 阻害作用等を有し、心筋梗塞、心房細動における心房内血栓、粥状動脈硬化症等の動脈硬化症、狭心症、脳卒中、肺塞栓症、深部静脈血栓症 (D V T)、播種性血管内凝固 (D I C)、糖尿病合併症、経皮的冠動脈形成術 (P T C A) 後の再狭窄等の予防または治療薬として有用な新規なブタジエン誘導体、その製法およびその合成中間体を提供するものである。

【解決手段】 一般式 [I] :

【化1】



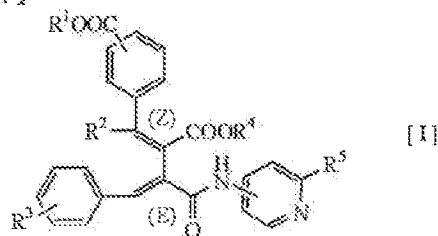
(式中、R<sup>1</sup> は水素原子または低級アルキル基、R<sup>2</sup> は低級アルキル基、R<sup>3</sup> は低級アルコキシ基、R<sup>4</sup> は水素

原子または低級アルキル基、R<sup>5</sup> は低級アルキル基を表す) で示されるブタジエン誘導体、その薬理的に許容しうる塩およびその製法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕：

【化1】



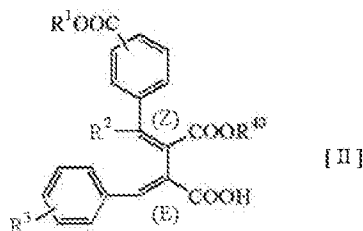
(式中、 $R^1$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^2$  は低級アルキル基、 $R^3$  は低級アルコキシ基、 $R^4$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^5$  は低級アルキル基を表す)で示されるブタジエン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項2】  $R^1$  が水素原子、 $R^2$  がメチル基、 $R^3$  がメトキシ基、 $R^4$  がメチル基、 $R^5$  がメチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 (1Z, 3E)-1-メチル-1-(4-カルボキシフェニル)-2-メトキシカルボニル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)アミノカルボニル-4-(3-メトキシフェニル)ブタジエンまたはその薬理的に許容しうる塩。

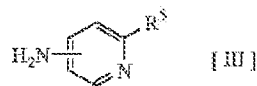
【請求項4】 一般式〔I1〕：

【化2】



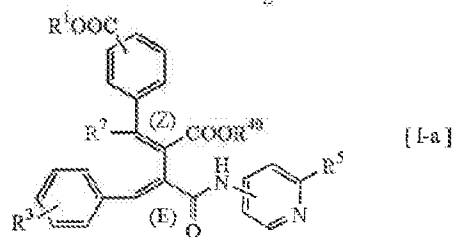
(式中、 $R^1$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^2$  は低級アルキル基、 $R^3$  は低級アルコキシ基、 $R^4$  は低級アルキル基を表す)で示されるカルボン酸化合物またはその塩、あるいはその反応性誘導体と、一般式〔I1〕：

【化3】



(式中、 $R^5$  は低級アルキル基を表す)で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式〔I-a〕：

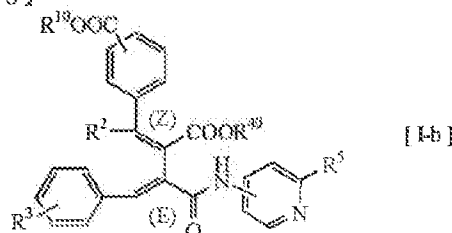
【化4】



(但し、記号は前記と同一意味を有する)で示されるブタジエン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

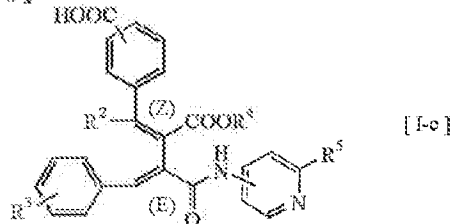
【請求項5】 一般式〔I-b〕：

【化5】



(式中、 $R^{10}$  は低級アルキル基、 $R^2$  は低級アルキル基、 $R^3$  は低級アルコキシ基、 $R^{40}$  は低級アルキル基、 $R^5$  は低級アルキル基を表す)で示される化合物またはその塩を酸または塩基で処理し、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式〔I-c〕：

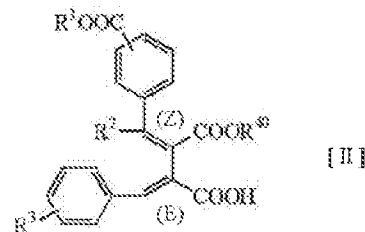
【化6】



(式中、 $R^6$  は水素原子又は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)で示されるブタジエン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

【請求項6】 一般式〔I1〕：

【化7】



(式中、 $R^1$  は水素原子または低級アルキル基、 $R^2$  は低級アルキル基、 $R^3$  は低級アルコキシ基、 $R^{40}$  は低級アルキル基を表す)で示されるカルボン酸化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なブタジエン誘導体、その製法およびその合成中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】生体内において線維素溶解（線溶）系は、血栓の溶解、組織の破壊や修復、細胞の移動などに重要な役割を果たしている。線溶系は、プラスミノゲンアクチベーター（PA）によりプラスミノゲンがプラスミンに変換されることにより活性化される。タイプ1プラスミノゲンアクチベーターインヒビター（PAI-1）は、この線溶系をその開始段階において制御しており、種々の血栓症、糖尿病、動脈硬化症等の病態の形成、進展に関与していると考えられている。このため、PAI-1の産生を阻害する化合物は、血栓症、糖尿病合併症、動脈硬化症等の予防・治療薬として有用であると考えられる。

【0003】一方、欧州公開特許563798号には、抗血栓薬として、(1E, 3E)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-メトキシカルボニル-3-[N-(4-ピリジルメチル)カルバモイル]-4-フェニルブタジエン等が記載されているが、ブタジエンの3位に結合するカルバモイル基上の置換基が、2-低級アルキルピリジル基である化合物についての具体的な開示はなく、さらに、ブタジエンの1位に結合するベンゼン環上にカルボキシル基を有する化合物についても全く開示されていない。また、該欧州公報記載の化合物は、バイオアベイラビリティ、安定性の点でさらに改善の余地がある。

【0004】また、国際公開特許97/36864号には、(1Z, 3E)-1-メチル-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-メトキシカルボニル-3-[N-(4-ピリジル)アミノカルボニル]-4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ブタジエン、(1Z, 3E)-1-メチル-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-メトキシカルボニル-3-[N-(4-ピリジル)アミノカルボニル]-4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ブタジエン等が記載されているが、本願発明の如き、ブタジエンの1位に結合するベンゼン環上にカルボキシル基を有する化合物は開示されておらず、ブタジエンの3位に結合するカルバモイル基上の置換基が、2-低級アルキルピリジル基である化合物は具体的に開示されていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、医薬として安全性の高い新規なブタジエン誘導体、その製法およびその合成中間体を提供するものである。

【0006】

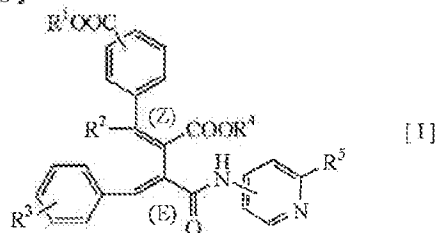
【課題を解決するための手段】本発明者は、鋭意研究の結果、1)ブタジエン骨格の立体構造が(1Z, 3E)であり、2)ブタジエン骨格の1位に結合するベンゼン

環上にカルボキシル基を有し、かつ、3)ブタジエン骨格の3位に結合するカルバモイル基上の置換基が、2-低級アルキルピリジル基である新規ブタジエン誘導体が、PAI-1の産生を阻害し、優れた抗血栓作用等を有するとともに、バイオアベイラビリティや安定性、毒性等の面でも優れていることを見出して本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は、一般式【I】：

【0008】

【化8】



【0009】(式中、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基、R<sup>2</sup>は低級アルキル基、R<sup>3</sup>は低級アルコキシ基、R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基、R<sup>5</sup>は低級アルキル基を表す)で示される新規ブタジエン誘導体、その薬理的に許容しうる塩およびその製法に関する。

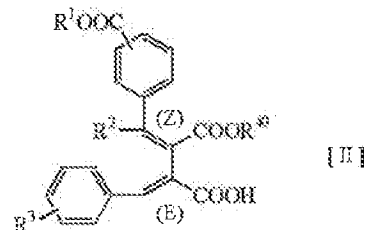
【0010】本発明の目的化合物【I】のうち、好ましい化合物としては、R<sup>1</sup>が水素原子、R<sup>2</sup>がメチル基、R<sup>3</sup>がメトキシ基、R<sup>4</sup>がメチル基、R<sup>5</sup>がメチル基である化合物が挙げられる。

【0011】本発明の目的化合物【I】のうち、より好ましい化合物としては、(1Z, 3E)-1-メチル-1-(4-カルボキシフェニル)-2-メトキシカルボニル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)アミノカルボニル-4-(3-メトキシフェニル)ブタジエンまたはその薬理的に許容しうる塩があげられる。

【0012】本発明の目的化合物【I】の合成中間体である、一般式【II】：

【0013】

【化9】



【0014】(式中、R<sup>40</sup>は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)で示されるカルボン酸化合物またはその塩も新規化合物である。

【0015】本発明の目的化合物【I】またはその合成中間体【II】は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>40</sup>および/またはR<sup>3</sup>上の置換基に不斉原子を有する場合、当該不斉原子に基づく複数の立体異性体（ジアステレオ

マー異性体、光学異性体)として存在しうるが、本発明はこれらのうちのいずれか1個の立体異性体またはその混合物のいずれをも含むものである。

【0016】本発明の目的化合物【I】またはその薬理的に許容し得る塩は、優れたPAI-1産生阻害作用を有する。このため、心筋梗塞、心房細動における心房内血栓、粥状動脈硬化症等の動脈硬化症、狭心症、脳卒中、肺塞栓症、深部静脈血栓症(DVT)、播種性血管内凝固(DIC)、糖尿病合併症、経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄、整形外科手術や腹部手術等のハイリスク手術後の静脈塞栓症、急性冠症候群(不安定狭心症、非Q波心筋梗塞等)、癌患者における静脈血栓、心房細動からの脳塞栓症、造血幹細胞移植後の肝静脈閉塞、肺繊維症、腹膜透析患者におこる腹膜硬化、敗血症性ショック、臓器(腎臓等)移植後の拒絶反応、癌転移等の予防または治療剤として有用であると考えられる。また、本発明の目的化合物【I】またはその薬理的に許容し得る塩は、抗炎症作用も有する。さらに、本発明の目的化合物【I】は、バイオアベイラビリティ、安定性の点で優れている。しかも、本発明の目的化合物【I】は、医薬品として使用する場合、低毒性であり、安全性が高いという特長をも有する。特に、毒性の点で極めて優れており、例えば、肝ミクロソームP450に対する阻害作用試験において、阻害作用(毒性)が極めて弱い。また、染色体への毒性の面でも優れている。

【0017】本発明の目的化合物【I】は、遊離の形で、それらの薬理的に許容し得る塩の形で医薬用途に使用することができる。薬理的に許容しうる塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩または臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トリル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシ基等の置換基を有する場合には塩基との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩またはカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩)が挙げられる。

【0018】本発明の目的化合物【I】またはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

【0019】本発明の目的化合物【I】またはその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができる。また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

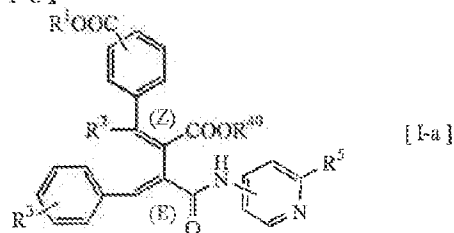
【0020】本発明の目的化合物【I】またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通常、1日当たり約0.01~10mg/kg、とりわけ約0.05~5mg/kg程度、経口剤とすれば、通常、1日当たり約0.1~100mg/kg、とりわけ約0.

5~50mg/kg程度とするのが好ましい。＜ブタジエン誘導体の製法＞本発明によれば、目的化合物であるブタジエン誘導体は、下記【A法】~【C法】により製造することができるが、これらに限定されるものではない。

【A法】本発明の目的化合物【I】においてR<sup>4</sup>が低級アルキル基である化合物、すなわち、一般式【I-a】:

【0021】

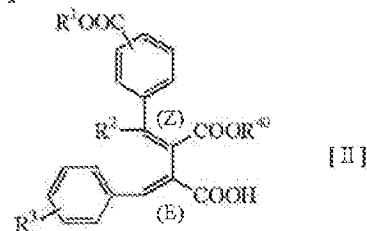
【化10】



【0022】(式中、R<sup>4</sup>は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)で示されるブタジエン誘導体は、一般式【I I】:

【0023】

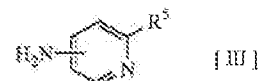
【化11】



【0024】(但し、記号は前記と同一意味を有する)で示されるカルボン酸化合物またはその塩、あるいはその反応性誘導体(例えば、酸ハライド、混合酸無水物等)と、一般式【I I I】:

【0025】

【化12】



【0026】(但し、記号は前記と同一意味を有する)で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【0027】カルボン酸化合物【I I】とアミン化合物【I I I】とを反応させる場合、反応は溶媒中、縮合剤、塩基、および活性化剤の存在下または非存在下で実施することができる。縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC·HCl)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジエチルシアノホスホネート(DEPC)、ジイソプロ

ビルカルボジイミド (DIPCI)、ベンゾトリアゾール-1-イールオキシートリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) 等が挙げられる。活性化剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)、ヒドロキシフタルイミド (HOPht)、ペンタフルオロフェノール (Pfp-OH) 等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロ

ピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン (DBU)、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

【0028】カルボン酸化合物 [11] の反応性誘導体である酸ハライドと化合物 [111] とを反応させる場合、まず、カルボン酸化合物 [11] を慣用のハロゲン化剤 (例えば、塩化チオニル、塩化オギザリル、オキシ塩化リン、塩化リン (111)、臭化リン (111) 等) を用いて酸ハライドとし、つづいて、該酸ハライドを溶媒中、塩基の存在下または非存在下、アミン化合物 [111] と反応させればよい。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン (DBU)、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

【0029】また、カルボン酸化合物 [11] の反応性誘導体である混合酸無水物と化合物 [111] とを反応させる場合、まず、カルボン酸化合物 [11] と、クロル炭酸エステル (例えば、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチル等)、スルホン酸ハライド誘導体 (例えば、メタンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリド等) 等各種酸ハライド誘導体とを、塩基 (例えば、トリエチルアミン、ピリジン等) の存在下反応させて混合酸無水物とし、つづいて、該混合酸無水物を溶媒中、塩基の存在下または非存在下、アミン化合物 [111] と反応させればよい。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン (DBU)、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

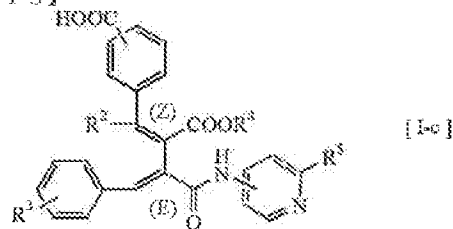
【0030】上記反応において使用する溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン、酢酸エチル、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【B法】本発明の目的化合物のうち、一般式 [I] において R<sup>1</sup> が水素原子である化合物、すなわち、一般式

[I-c] :

【0031】

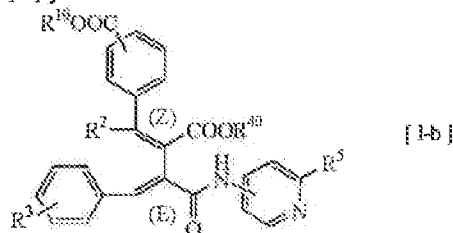
【化13】



【0032】(但し、記号は前記と同一意味を有する) で示されるブタジエン誘導体は、一般式 [I-b] :

【0033】

【化14】



【0034】(式中、R<sup>16</sup> は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する) で示される化合物またはその塩を酸または塩基で処理することにより製造することができる。

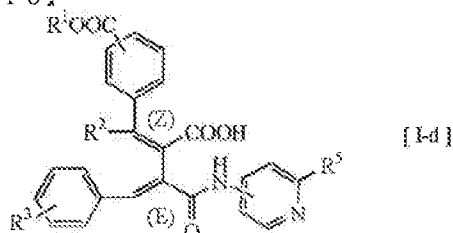
【0035】本反応は、溶媒中、酸または塩基の存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、塩酸-ジオキサン、塩酸-メタノール、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。

【C法】本発明の目的化合物のうち、一般式 [I] において R<sup>1</sup> が水素原子である化合物、すなわち、一般式

[I-d] :

【0036】

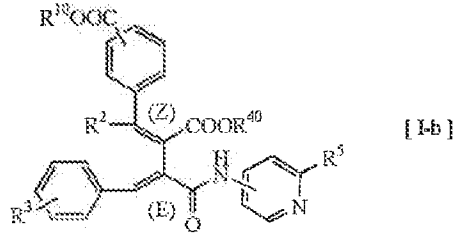
【化15】



【0037】(但し、記号は前記と同一意味を有する) で示されるブタジエン誘導体は、一般式 [I-b] :

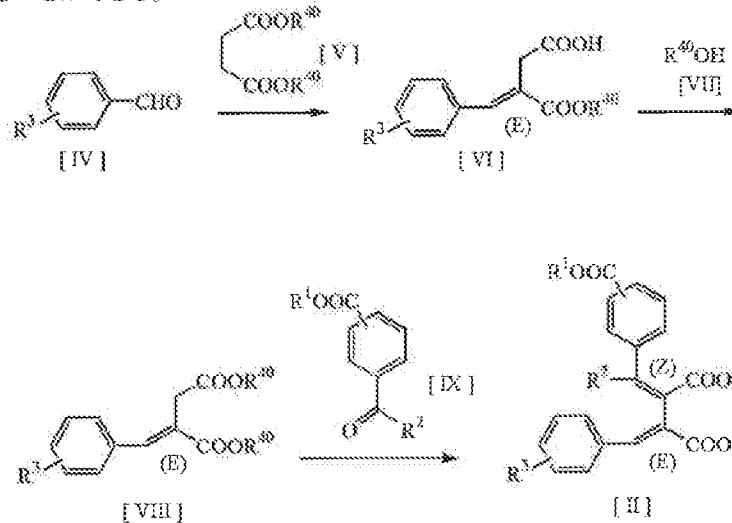
【0038】

【化16】



【0039】（但し、記号は前記と同一意味を有する）  
 で示される化合物またはその塩を酸または塩基で処理す  
 ることにより製造することができる。

\*



【0042】（但し、記号は前記と同一意味を有する）  
 化合物 [IV] と化合物 [V] から化合物 [VI] を製  
 造する反応は、通常のスツベ反応 (Stobbe Reaction)  
 の条件下、すなわち、溶媒中、塩基の存在下実施す  
 ることができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさ  
 ない溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノ  
 ール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコ  
 ール、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロ  
 フラン等が挙げられる。塩基としては、例えば、カリ  
 ウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナ  
 トリウムエトキシド等の有機塩基、あるいは水酸化  
 ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基等が挙げ  
 られる。

【0043】化合物 [VI] と化合物 [VII] から化  
 合物 [VIII] を製造する反応は、慣用のエステル化  
 反応条件下実施することができる。例えば、酸触媒  
 （例えば、濃硫酸、濃塩酸、ポリリン酸等）の存在  
 下、低級アルコール [VII] と反応する方法、化合物  
 [VI] のカルボキシル基をハロゲン化剤（例えば、塩  
 化チオニル、塩化オギザリル等）によりいったん酸  
 ハライドに変換した後、塩基（例えば、トリエチル  
 アミン、ピリジン等）の存在下、低級アルコール  
 [VII] と反応する方法等が挙げられる。

【0044】化合物 [VIII] と化合物 [IX] から

\* 【0040】本反応は、溶媒中、酸または塩基の存在  
 下実施することができる。溶媒としては、反応に悪  
 影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、前記  
 [B法] で用い得る溶媒として例示したものを、適  
 宜用いることができる。また、酸または塩基として  
 も、前記 [B法] で例示したものを、適宜用いること  
 ができる。

<原料化合物 [I I] の製法>原料化合物 [I I] は、  
 例えば、下記の方法に従って製造することができる。

【0041】

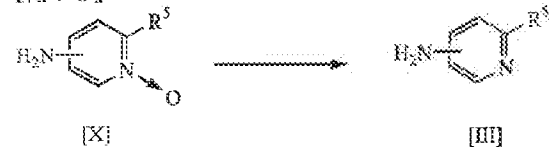
【化17】

化合物 [I I] を製造する反応は、通常のスツベ反  
 応の条件下実施することができる。反応溶媒および  
 塩基は、前記化合物 [IV] と化合物 [V] から化合物  
 [VI] を製造する反応で用いる溶媒および塩基として  
 例示したものを、適宜用いることができる。

<原料化合物 [I I I] の製法>原料化合物 [I I I]  
 は、例えば、下記の方法に従って製造することがで  
 きる。

【0045】

【化18】



【0046】（但し、記号は前記と同一意味を有する）  
 化合物 [X] から化合物 [I I I] を製造する反応は、  
 溶媒中、還元剤の存在下実施することができる。溶  
 媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であ  
 ればよく、例えば、酢酸、メタノール、エタノール、  
 ジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。  
 還元剤としては、例えば、パラジウム/炭素-水素、  
 パラジウム/炭素-水素、ラネーニッケル-水素、水  
 素化アルミニウムリチ

ウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。また、本反応は常圧または加圧下で実施することができる。

【0047】上記目的化合物を製造するにあたり、各中間体化合物は上記化学反応式に示しているものだけでなく、反応に悪影響を及ぼさなければ、その塩またはその反応性誘導体も、適宜用いることができる。

【0048】さらに、本発明の目的化合物および原料化合物の製造に際し、原料化合物ないし各中間体が官能基を有する場合、上記で示した以外にも合成化学の常法により各官能基に適切な保護基を導入し、また、必要がなく

【0049】なお、本発明の目的化合物または原料化合物において、アルキルとしては、炭素数1~16の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1~8のものが挙げられる。低級アルキルまたは低級アルコキシとは、炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1~4のものが挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が挙げられる。

【0050】

【実施例】実施例1

(1) 4-アセチル安息香酸100gを塩化メチレン500mlに懸濁し、室温で塩化オギザリル64ml、N、N-ジメチルホルムアミド4.7mlを加えた後、室温で2時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮後、残渣にクロロホルム250ml、tert-ブチルアルコール175mlを加えて溶解し、水冷下(12℃)ピリジン156mlを滴下する。室温で30分間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をトルエンに溶解して、2M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水の順で洗

浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、析出結晶にヘキサンを加え水冷下攪拌する。析出結晶をろ取した後、冷ヘキサンで洗浄、減圧乾燥することにより、4-アセチル安息香酸tert-ブチルエステル96.82g(収率69%)を得る。

Mp: 59-60℃

(2) コハク酸ジメチル773gをメタノール600mlに溶解し、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液850mlを加え30分間加熱還流する。反応液を65℃まで冷却した後、m-アニスアルデヒド600gのメタノール溶液(300ml)を30分かけて滴下する。反応液を3時間加熱還流し、放冷後、減圧濃縮する。残渣に水2Lを加え、クロロホルムで洗浄(1.5L×2)する。水層に、水冷下攪拌しながら濃塩酸441mlを滴下した後、酢酸エチル4Lで抽出し、食塩水3Lで洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥する。有機層を減圧濃縮して、残渣の粗カルボン酸化合物1075gを得る。残渣をメタノール2.4Lに溶解し、濃硫酸24.5mlを加え、3時間加熱還流し、放冷後減圧濃縮する。残渣に酢酸エチル4Lを加え、水3L、飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液(3L×3)、食塩水(3L)の順で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した後、残渣を減圧蒸留(Bp: 145-150℃/1mmHg)することにより、淡黄色油状の(E)-2-(3-メトキシベンジリデン)-コハク酸ジメチルエステル747g(収率64%)を得る。

(3) 2-メチル-4-ニトロピリジン-N-オキシド30gを酢酸330mlに溶解し、10%パラジウム/炭素(Pd/C)(wet)20gを加えた後、パール(Parr)を用いて加圧下接触水素添加を行なう。24時間後、反応液を窒素で30分間バブリングした後、パラジウム炭素をろ去する。ろ液から酢酸を留去し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えアルカリ性とする。これにテトラヒドロフランを加えて激しく攪拌後、不溶物をろ去し、テトラヒドロフランで洗浄する。テトラヒドロフランで抽出(×2)し、溶媒を留去する。残渣にトルエンを加え水を共沸させて析出固体を得る。この固体に塩化メチレンを加えて溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。析出物をジイソプロピルエーテルでトリチュレーションし、得られた結晶を50℃で終夜送風乾燥することにより、4-アミノ-2-メチルピリジン18.7g(収率88%)を得る。

Mp: 86-88℃

(4) 上記(2)で得られる化合物10.0gおよび上記(1)で得られる化合物8.33gをtert-ブチルアルコール55mlに溶解し、これにtert-ブトキシカリウム4.67gのtert-ブチルアルコール40ml溶液を滴下し(窒素雰囲気下、水冷下;内温21-23℃)、20℃で2時間攪拌する。反応液に酢酸0.87mlを加え減圧濃縮し、残渣にトルエンを加えて共沸後、再びトルエン100mlを加え溶解する。これに水冷下tert-ブトキシカリウム1.69gを加え、20℃で1時間攪拌する。これに酢酸2.8mlを加えた後、有機層を食塩水、1M塩酸、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテル200mlに溶解し、水冷下28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液5.1gを滴下した後、室温で終夜攪拌する。析出物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄、送風乾燥(50℃)することにより、(1Z, 3E)-1-メチル-1-(4-tert-ブトキシカルボニルフェニル)-2-メトキシカルボニル-4-(3-メトキシフェニル)ブタジエン-3-カルボン酸・ナトリウム塩6.58g(収率37%)を得る。

Mp: >196℃(分解)

(5) 上記(4)で得られる化合物152gをクロロホルムに懸濁し、塩化オギザリル37.8ml、N、N-ジメチルホルムアミド2.51mlを加え、50℃で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムを加えて再度減圧濃縮する。残渣にテトラヒドロフラン1、

5 Lを加え、氷冷下攪拌しながら、上記(3)で得られる化合物41.7 gのテトラヒドロフラン200 ml溶液を滴下する。同温下、N,N-ジメチルアミノピリジン3.96 gを加えた後、トリエチルアミン67.2 mlを滴下する(内温7-10℃)。反応液を室温で40分間攪拌後、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶解し、食塩水で洗浄(×3)、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、(1Z, 3E)-1-メチル-1-(4-tert-ブトキシカルボニルフェニル)-2-メトキシカルボニル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)アミノカルボニル-4-(3-メトキシフェニル)ブタジエンを粗体として得る。

\*

\* (6) 上記(5)で得られる粗体に、クロロホルム300 ml、4 M塩化水素-ジオキサン溶液1 Lを加え、室温で終夜攪拌する。析出品をろ取し、テトラヒドロフランで洗浄し、この粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、メタノールで再結晶することにより、(1Z, 3E)-1-メチル-1-(4-カルボキシフェニル)-2-メトキシカルボニル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)アミノカルボニル-4-(3-メトキシフェニル)ブタジエン・塩酸塩86.4 g(収率51%)を得る。

\*

Mp: 232℃(分解)

# フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	7-コード(参考)
A 6 1 P	7/02	A 6 1 P	7/02
	9/10		9/10
	1 0 3		1 0 3
	11/00		11/00
	37/00		37/00
	43/00		43/00
	1 1 1		1 1 1

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA05 BA06 CA01  
DA53 DB02 DB11 FA15 FA32  
4H006 AA01 BJ50 BP30 BS10 BS70  
KC14 KC30 KP00